

Клинический, гемодинамический и нейрогуморальный потенциал небиволола в лечении коморбидного пациента с сосудистой патологией

Т.Я. Чурсина, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет, **К.А. Михалев**, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами

Современная клиническая практика осуществляется в условиях быстрого наполнения фармацевтического рынка все новыми и новыми лекарственными формами и средствами, в том числе и, нередко, за счет появления улучшенных форм уже известных и используемых препаратов или новых представителей одной группы лекарственных средств.

Одним из стимулов к совершенствованию старого и созиданию нового является увеличение распространенности различных коморбидных состояний, наличие которых у пациентов в реальной практической деятельности врача порой значительно осложняет проведение фармакотерапии [3]. Трудности при этом возникают прежде всего из-за необходимости учащения визитов к врачу пациента, расширения диапазона мониторинга эффективности и безопасности назначенной программы фармакотерапии и реализации строго индивидуализированного подхода к пациенту, при котором лечащий врач, не имея права ограничиваться целевыми уровнями отдельных физиологических функций, обязан «лечить не болезнь, а больного». При этом специалист должен максимально придерживаться существующих клинических рекомендаций, протоколов, документов, в которых обобщаются как данные доказательной медицины (в первую очередь), так и (при их отсутствии) существующий клинический опыт. Дополнительные фармакологические свойства, появляющиеся у новых представителей давно известных групп препаратов, могут существенно расширить возможности следования рекомендациям при назначении фармакотерапии по основному заболеванию за счет снижения частоты случаев и выраженности возможных побочных действий препарата и перевода ряда противопоказаний из абсолютных в относительные. Интересной и показательной в этом отношении является фармакологическая и клиническая история β -адреноблокаторов (БАБ) — препаратов с 40-летней практикой использования в медицине, сохранивших свою значимость в схемах лечения кардиологических пациентов и обогатившихся возможностью назначения больным с сопутствующей патологией за счет появления представителей с новыми свойствами.

БАБ, являющиеся одной из наиболее старых групп современных лекарственных средств, используют для

лечения артериальной гипертензии (АГ) с 1964 г. С тех пор были созданы несколько десятков препаратов со свойствами БАБ, из которых лишь около десяти выдержали испытание временем. Существенным фактом является изменение их роли в лечении ряда заболеваний. В основу выбора конкретной группы антигипертензивных препаратов современные рекомендации закладывают дополнительные показания и противопоказания к их назначению. БАБ, кроме антигипертензивного, оказывают антиангинальный и кардиопротекторный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде, снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции [17, 23, 67]. Дополнительной нишей применения БАБ в последние годы стало их использование при хронической сердечной недостаточности (ХСН), поскольку была убедительно доказана их способность снижать смертность и замедлять прогрессирование этого синдрома [18, 63]. Целесообразность использования БАБ при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), ХСН, а также при нарушениях ритма сердца нашла отражение в соответствующих европейских и отечественных рекомендациях [1, 10, 18, 24, 25, 63, 67, 71, 72, 117]. Этому способствовали также высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность этого класса препаратов. Таким образом, дополнительными показаниями к назначению БАБ больным с АГ в современных рекомендациях считается в первую очередь наличие ИБС, проявляющейся в виде стенокардии напряжения, перенесенного ИМ, ХСН и различных видов тахикардий.

Обозначенные показания приобретают особую значимость при анализе результатов эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах, свидетельствующих о том, что пациенты с АГ представляют собой гетерогенную группу лиц с различным суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых с высокой частотой выявляются сочетания АГ с ИБС, ХСН, цереброваскулярными заболеваниями, атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, сахарным диабетом (СД). Пациенты с такими конstellациями нозологий формируют группу с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет, определяющих прогноз пациентов и

наиболее важные фармакоэкономические показатели заболеваемости, госпитализации, инвалидизации и смертности. Общность патогенетических механизмов развития и прогрессирования этих коморбидных заболеваний (состояний), нашедшая отражение в концепции сердечно-сосудистого континуума [52, 60, 116, 122], во многом определила тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Кроме адекватной антигипертензивной терапии, пациенты с АГ в сочетании с ИБС и/или цереброваскулярными заболеваниями должны обязательно принимать (при отсутствии противопоказаний) препараты с доказанной эффективностью в отношении снижения смертности при ССЗ: антитромбоцитарные, статины, БАБ (после ИМ и при ХСН), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и спиронолактон (при ХСН). Именно эти средства рассматривают как препараты первой необходимости при ССЗ [15]. Тактика лечения ССЗ при этом во многом направлена на нейрогуморальную блокаду, что дает возможность компенсировать гиперактивность гуморальных систем организма.

Применение БАБ в этих ситуациях направлено прежде всего на компенсацию гиперактивности симпатической нервной системы, выявляемую во всех обозначенных ситуациях. Однако в связи с тем, что между представителями данного класса лекарственных препаратов с доказанной эффективностью существуют определенные различия по влиянию на сердечно-сосудистую систему, возникает необходимость разработки тактики лечения больных, основанной на определении предпочтительности препарата в зависимости от клинической ситуации.

В этом аспекте попытаемся оценить клинический, гемодинамический и нейрогуморальный потенциал в реальной клинической практике ведения коморбидного пациента с ССЗ одного из последних представителей группы БАБ — небиволола.

В существующих руководствах не рекомендуют использование БАБ в качестве препаратов первой линии у больных, склонных к развитию СД (то есть больных с метаболическим синдромом (МС) и значительно выраженными отдельными его компонентами), с осторожностью относиться к назначению при наличии обструктивной патологии легких, поражении периферических артерий [5, 8, 17, 25, 67].

В связи с последней из обозначенных предосторожностей одним из параметров, которые надлежит оценивать при назначении БАБ, является состояние (тонус) периферических артерий. Поэтому препараты из группы БАБ, применяемые для длительной терапии ССЗ, необходимо рассматривать не только с позиции β_1 -адреноселективности, но и через призму наличия или отсутствия вазодилатирующих свойств [5, 8, 37].

Среди БАБ с вазодилатирующими свойствами выделяются два препарата, обладающих плеiotропным действием — положительным влиянием на тонус артерий, которые условно можно отнести к 3-му поколению:

- карведилол — неселективный БАБ, обладающий также и α -адреноблокирующими свойствами, за счет чего он снижает тонус периферических артерий, то есть способствует вазодилатации;
- небиволол — препарат, который влияет на тонус периферических артерий в сторону его снижения за счет

наличия у этой молекулы уникальной способности влиять на эндотелий [16, 68-70, 86, 88, 102].

Небиволол является рацемической смесью (1:1) *D*- и *L*-энантиомеров и на сегодняшний день — единственный БАБ, химическая структура которого существенно отличается от производных пропранолола. *D*-энантиомер обладает свойствами выраженной блокады β_1 -адренорецепторов и умеренной вазодилатации, в том числе за счет стимуляции β_2 -адренорецепторов и антагонизма к α_1 -адренорецепторам. *L*-энантиомер обладает свойством стимуляции эндотелиальной *NO*-синтазы (*eNOS*) с последующей эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) [91, 97, 112, 128].

Эндотелийзависимые артерио- и венодилатирующие свойства небиволола были выявлены в условиях эксперимента на фоне блокады всех рецепторов на поверхности эндотелия, а затем в различных исследованиях подтверждены у людей. Установлено, что микромолярные концентрации небиволола приводят к высвобождению эндотелиального *NO*, образующегося из *L*-аргинина с помощью *NOS* [40, 50, 99, 101]. Ингибиторы этого фермента предотвращают дилатацию вен, индуцированную небивололом [55]. За счет угнетения активации ряда генов, вовлеченных в процессы воспаления, окислительного стресса и пролиферации гладкомышечных клеток, отмеченного у небиволола, применение препарата положительным образом сказывается на ремоделировании структуры сосудистой стенки, и в том числе кавернозной ткани, что играет важную роль в развитии эректильной дисфункции (ЭД) при сердечно-сосудистой патологии [56, 59, 73, 74, 84, 95, 114, 121, 135].

Действие небиволола на агрегацию тромбоцитов более мощное, чем у других БАБ, ввиду частичной зависимости этого процесса от продукции *NO*, что доказывается снижением этого эффекта в присутствии ингибитора *NOS* — *N(G)*-монометил-*L*-аргинина. Кроме того, небиволол ингибирует окислительную инактивацию *NO*, индуцированную липопротеинами низкой плотности, и снижает уровень циркулирующего асимметричного диметиларгинина (АДМА) — ингибитора *eNOS*, что считается одной из причин повышения биодоступности сосудистого *NO* [93, 98]. Терапия небивололом приводит к значительному уменьшению среднего объема тромбоцитов и благоприятным изменениям гемостатического и фибринолитического статусов, включая снижение сыровоточных уровней ингибитора активатора плазменного фибриногена-1, гомоцистеина и эндотелина-1 [57, 124, 125].

Хотя у небиволола внутренняя симпатомиметическая активность отсутствует, он обладает свойством стимуляции β_3 -адренорецепторов, что частично объясняет его эндотелиотропные эффекты [91].

Таким образом, анализ известных данных о небивололе дает возможность выделить у него следующие возможные механизмы *NO*-опосредованной вазодилатации, угнетения сосудистого ремоделирования и гипертрофии миокарда [46, 80, 81, 91, 120, 133]:

- активация *eNOS* посредством стимуляции эндотелиальных β_2 -адренорецепторов (метаболит небиволола) в артериях высокого давления и β_3 -адренорецепторов в резистивных артериях, стимуляции опосредованного

через β -эстрогеновые рецепторы фосфорилирования, стимуляции механорецепторов почечных гломерул с высвобождением АТФ;

- стимуляция β_3 -адренорецепторов кардиомиоцитов с последующей активацией eNOS и нейрональной NOS, что приводит к снижению концентрации цитозольного кальция, чувствительности к нему миофиламентов, угнетению сократимости и гипертрофии, активации ксантиноксидоредуктазы;
- уменьшение уровня АДМА (эндогенного ингибитора NOS);
- антиоксидантные свойства (скавенджинг активных форм кислорода и ингибирование NADPH-оксидазы), что способствует угнетению разьединения eNOS.

Все сказанное выше в совокупности вносит свой вклад в снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и сохранение адекватного кровотока по периферическим сосудам.

В клинических исследованиях были получены результаты о влиянии небиволола на параметры ЭЗВД [36, 101, 127]. Обращает внимание то, что выраженность этих эффектов была сопоставимой у гипертензивных пациентов и здоровых добровольцев. Это свидетельствует о том, что наличие сосудистого поражения не ограничивает ЭЗВД-потенциал и гемодинамическую пользу небиволола.

Вазодилатирующие свойства небиволола определяют его гемодинамический профиль. Препарат снижает ОПСС в среднем на 18% как у больных с АГ, так и с нарушенной диастолической функцией миокарда. Гемодинамические эффекты небиволола сопровождаются не только артериолодилатацией, но и венодилатацией и снижением преднагрузки, наряду с сохранением или даже снижением послеагрузки, что в свою очередь способствует поддержанию сердечного выброса [17, 97].

Указанные выше эффекты препарата являются его клинически значимым преимуществом над обычными БАБ, которые либо значительно увеличивают ОПСС (как неселективные препараты), либо не оказывают на него существенного влияния или несколько увеличивают (как β_1 -селективные препараты) [8, 11, 17].

Заболевание периферических артерий (ЗПА) — это синдром, обусловленный изменением анатомической структуры и функции артерий конечностей. В существующих рекомендациях к категории лиц с ЗПА относят также больных с поражением сосудов почек, кишечника и абдоминальной аорты. Наиболее важными с точки зрения распространенности являются атеросклероз и сосудистые осложнения СД [12, 64]. Среди основных факторов риска (ФР) отмечают [12, 108, 115, 118, 126]:

- пол и возраст;
- курение;
- СД 2-го типа;
- нарушения липидного обмена;
- АГ.

Среди прочих ФР выделяют: повышенный уровень гомоцистеина, СРБ, повышенную вязкость крови и гиперкоагуляционные состояния, хроническую почечную недостаточность, а согласно результатам исследования *HERS* — почечную недостаточность [12].

В согласительных документах (руководствах) по ведению пациентов с ЗПА, поражением сосудов почек, кишеч-

ника, брюшной аорты подчеркивается необходимость слаженной работы врачей всех специальностей по выявлению и ведению указанной группы больных, направленной на выявление ФР и симптомов их поражения и выполнение программы минимального (скринингового) обследования, не требующего использования дорогостоящей аппаратуры [12, 64]. Необходимо осуществить:

- осмотр стоп пациента в целях выявления нарушения целостности кожных покровов стопы, повреждений, изъязвлений, отсутствия (выпадения) волос, трофических изменений кожи, гипертрофии ногтей; следует обратить внимание на температуру кожных покровов стопы;
- измерение артериального давления (АД) на обеих руках в целях выявления асимметрии, а также провести аускультацию подключичных артерий в целях выявления шума;
- определение пульса в области плечевых, лучевых, локтевых, бедренных, подколенных, большеберцовых артерий и артерий стопы;
- аускультацию области проекции аорты и отхождения почечных артерий и чревного ствола, сонных артерий, обеих бедренных артерий в целях выявления шума;
- пальпацию живота для оценки пульсации аорты и ее диаметра.

У асимптомных лиц с высоким общим риском ЗПА следует применять являющиеся лучшими в настоящее время неинвазивные способы диагностики доклинического атеросклероза — дуплексное сканирование сонных артерий и определение соотношения систолического АД на лодыжке и плече — лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Значение ЛПИ менее 0,9 указывает на атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей. Имеются убедительные доказательства того, что снижение величины данного индекса связано с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [32].

При подозрении на ЗПА по данным клиники и невозможности выполнения измерения ЛПИ (некомпрессируемые сосуды при СД и у пациентов пожилого возраста) возможно проведение определения пальце-плечевого индекса.

Исследования распространенности коронарной болезни среди больных с ЗПА показывают, что выяснение анамнеза, клиническое обследование и электрокардиография выявляют ИБС и поражение брахиоцефальных артерий у 40–60% больных. Заболеваемость ЗПА среди пациентов с ИБС, по данным различных исследований, составляет от 10 до 30%. Результаты аутопсий демонстрируют, что среди больных, умерших от ИМ, в 2 раза чаще наблюдаются гемодинамически значимые стенозы подвздошных и сонных артерий по сравнению с больными, умершими от других причин [12].

У пациентов с ЗПА прогноз в значительной мере связан с повышенным риском кардио- и цереброваскулярных ишемических событий в результате одновременного поражения сонных и коронарных артерий, которое развивается чаще, чем критическая ишемия нижних конечностей [90].

Пожизненное лечение пациентов с ЗПА, в том числе асимптомным, в целях снижения риска развития сердечно-

сосудистых осложнений должно включать модификацию или полное устранение ФР развития атеросклеротического поражения, а также поддержание ежедневной физической активности и соблюдение неатерогенной диеты [65].

При назначении антигипертензивных препаратов пациентам с ЗПА необходимо учитывать, что они снижают перфузионное давление в конечностях и могут усилить симптомы ее ишемии. Целевыми значениями АД при этом являются менее 140/90 мм рт. ст. и менее 140/85 мм рт. ст. для пациентов с СД 2-го типа [12, 25, 64].

БАБ не противопоказаны пациентам с ЗПА (уровень доказательности А), о чем свидетельствуют результаты метаанализов многих плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), проводившихся с участием больных с ЗПА [12, 64, 110].

Вазодилатирующий эффект небиволола, безусловно, может быть полезным штрихом в действии БАБ у этой категории больных с АГ. Антигипертензивный эффект небиволола и его переносимость оценивали в ряде РКИ. Так, в одном таком исследовании препарат изучали при участии 6356 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ или изолированной систолической АГ. В этом испытании эффективность была сходной как при использовании препарата в виде монотерапии, так и при его добавлении к предшествующему лечению. Кроме того, терапия небивололом в дозе 5–10 мг оказывала умеренное влияние на диастолическое АД, что подчеркивает высокую эффективность и безопасность препарата у пациентов с изолированной систолической АГ [38, 92].

При длительном применении (в течение 6 мес) небиволол в дозе 5 мг приводил к снижению массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ и гипертрофией ЛЖ [39, 47].

Существенным преимуществом вазодилатирующего действия небиволола, в отличие от БАБ без такового, является влияние на центральное АД. Небиволол — как представитель БАБ с вазодилатирующими свойствами — оказывает более благоприятное воздействие на давление прироста и в большей мере снижает центральное АД, чем БАБ, не обладающие данными свойствами. Этот эффект связан прежде всего со снижением ОПСС и скорости распространения пульсовой волны с меньшим снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6, 35, 41, 47, 96].

Антигипертензивное действие небиволола сопровождается гуморальными эффектами: снижением уровней ренина на 52%, альдостерона на 29% у больных с АГ без нарушения функции почек и на 33% у пациентов со стенозом почечной артерии. Важным преимуществом небиволола является отсутствие или положительное влияние на показатели почечной гемодинамики (сопротивление почечных артерий, клубочковая фильтрация (КФ), почечный кровоток, фильтрационная фракция) как у больных с нормальной, так и нарушенной функцией почек на фоне АГ. Так, установленную в некоторых исследованиях способность небиволола вызывать дозозависимое повышение скорости КФ, почечного кровотока, экскреции ионов натрия и хлоридов связывают со стимуляцией с помощью АТФ пуринорецепторов (P2Y), ведущей к высвобождению NO из эндотелия микрососудов почечных клу-

бочков и их вазодилатации [87, 91, 128]. Такое уникальное положительное влияние препарата на почечный кровоток способствует дополнительному антигипертензивному эффекту.

Одним из важнейших компонентов патогенеза сосудистых заболеваний, развития и прогрессирования атеросклероза является дисфункция эндотелия (ДЭ), сопровождающая больных на всех этапах развития и прогрессирования кардиоренального и упомянутого выше сердечно-сосудистого континуума. ДЭ является генерализованным, универсальным механизмом, который определяет дальнейшее прогрессирование ССЗ, включая ИБС, АГ, ХСН, поскольку способствует повышению ОПСС, нарушению кровообращения и атеросклерозу. Причем даже на ранних стадиях неосложненной АГ имеет место ухудшение функции эндотелия, при прогрессировании АГ и присоединении других сердечно-сосудистых заболеваний, СД, МС. ДЭ увеличивается, приводя к потере способности мелких и крупных сосудов к вазодилатации [4, 21, 83].

В открытом РКИ, выполненном в соответствии с критериями *ICH GCP*, было показано, что у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей IIA–III стадий по классификации Покровского – Фонтена применение небиволола в суточной дозе 5 мг сопровождалось увеличением дистанции, пройденной без боли, ходьбы, повышением качества жизни на фоне увеличения продукции метаболитов NO и уменьшением выраженности дисфункции эндотелия, что рассматривается как главный патогенетический фактор улучшения состояния пациентов [22].

Перспективным видится назначение небиволола таким пациентам при сочетании с ИБС [44, 53, 68]. При отсутствии прямых противопоказаний БАБ назначают всем больным с ИБС, особенно после ИМ, так как при этом снижается смертность от ИБС и частота повторных ИМ [5, 7, 67, 79, 89].

Установлен протекторный эффект небиволола как на экспериментальной модели ишемии и реперфузионного повреждения, так и в РКИ [107, 132]. Было показано, что небиволол по сравнению с ателололом более эффективно влияет на толерантность к физической нагрузке, увеличивая время до возникновения приступа стенокардии. Небиволол и карведилол в большей степени, чем другие БАБ, увеличивают коронарный резерв у пациентов с ИБС, что связывают с клинически значимым снижением ишемического порога. При стабильной стенокардии небиволол обеспечивает устранение симптомов ишемии и повышение переносимости физических нагрузок. Кроме того, он оказывает положительное действие при терапии ИБС, проявляющееся в антиаритмической, в том числе в антифибрилляторной активности, и в антиагрегационном действии. Способность препарата уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов приводит к улучшению реологических свойств крови, что также способствует улучшению кровотока, в том числе и по сосудам сердца [9, 57, 58].

Определенного внимания заслуживают и отдельные клинические ситуации, связанные с гендерными особенностями патофизиологии и ведения пациентов с ССЗ. Одной из таких у женщин является выявление более

выраженной ДЭ как начального проявления атеросклероза и наличие ограничений коронарного кровотока под действием вазопрессоров при отсутствии анатомической коронарной обструкции [2]. По этой причине у женщин 30–45 лет (без ФР и с нормальной функцией ЛЖ) чаще возникает болевой синдром, который носит в 50% случаев черты типичной стенокардии, возникающей преимущественно при физической нагрузке, реже — стенокардии и одышки в покое, сопровождается депрессией сегмента ST на ЭКГ, возникающей во время эпизода стенокардии — спонтанной или спровоцированной физической нагрузкой и наличием дефектов перфузии миокарда на скинтиграммах на фоне нормальных или малоизмененных коронарных артерий при коронароангиографии [45, 66].

Этот синдром, впервые описанный Н. Kemp et al. в 1973 г., называется кардиальным синдромом X (КС-Х) или микрососудистой стенокардией [77]. В исследованиях ЭЗВД и эндотелийнезависимой вазодилатации коронарных сосудов продемонстрировано, что реакции на ацетилхолин (эндотелийзависимый дилататор), нитроглицерин (эндотелийнезависимый дилататор) и папаверин (релаксант гладкомышечной ткани) у пациентов с КС-Х нарушены. ДЭ у этих больных, являющаяся одним из этапов нарушения коронарной микроциркуляции как проявление генерализованного повреждения малых сосудов [78, 109], носит системный характер, о чем свидетельствует наличие высокодостоверной корреляционной зависимости между нарушением вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии и индексом стенозирования коронарных артерий [106].

У больных с КС-Х наблюдаются более выраженные нарушения чувствительности к висцеральной боли, вызванной неишемическими раздражителями. Функциональные нарушения со стороны эндотелия и гладких мышц на макро- или микроваскулярном уровне вызывают динамические (функциональные) изменения коронарного кровоснабжения в состоянии покоя и во время нагрузки (стресса). У большинства пациентов с КС-Х повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к выраженным функциональным нарушениям афферентных нервных окончаний миокарда и к повышенной реактивности на стимулы низкой амплитуды, обычно не вызывающие боли [75].

Согласно данным РКИ, БАБ с вазодилатирующими действиями небиволол и карведилол продемонстрировали более выраженное, по сравнению с другими представителями данного класса, повышение резерва коронарного кровотока у пациентов с ИБС и неишемической дилатационной кардиомиопатией, что потенциально может быть клинически значимым при отсутствии стеноза эпикардальных коронарных артерий при КС-Х [75].

В небольшом исследовании с участием 30 больных с КС-Х применение небиволола в дозе 5 мг в сутки в течение 12 нед способствовало улучшению показателей стресс-теста, снижению активности сывороточной миелопероксидазы, уровня малонового диальдегида и повышенной концентрации метаболитов NO и активности сывороточной супероксиддисмутазы [123].

В лечении больных с КС-Х применение небиволола — одна из рациональных позиций возможной терапии не

только в результате положительного влияния на клинические проявления заболевания, но и восстановления функциональной активности эндотелия коронарных сосудов [61]. По химической структуре небиволол очень похож на молекулу эстрогена. Положительные дополнительные свойства небиволола в этой клинической ситуации могут являться также следствием связывания с эстрогеновыми рецепторами [91].

Полезным дополнением к возможностям небиволола является и продемонстрированная в двойном слепом РКИ, проведенном R. Schellenberg et al., сопоставимая с метопрололом эффективность небиволола для профилактики мигренозных приступов и лучшая его переносимость [94]. Кроме того, имеются данные относительно ассоциации применения небиволола со снижением риска развития остеопоротических переломов [33, 54, 131].

Широко распространенным явлением в современном мире, связанным с ДЭ и нарушением выработки и доступности NO, является ЭД. Полагают, что NO опосредует релаксацию трабекулярной мышцы кавернозного тела и, таким образом, способствует эрекции полового члена [29, 49, 104, 119].

Важность проблемы ЭД отражена в пересмотре Европейских рекомендаций 2009 г. по лечению АГ, где впервые появился раздел, посвященный АГ и ЭД [113]. В документе подчеркивается необходимость выявления и лечения ЭД в целях улучшения устранения сердечно-сосудистых ФР. Интересно, что до 25% случаев ЭД связывают с побочными эффектами лекарственных средств, среди которых особое место занимают антигипертензивные препараты, в том числе БАБ [30, 39, 76, 85].

В ряде исследований было продемонстрировано благоприятное воздействие небиволола на эректильную функцию у больных с АГ, страдающих ЭД, возникшей на фоне лечения другими БАБ, возможно, за счет модуляции высвобождения NO, а также отсутствие значимых отличий в сексуальной функции более чем у 300 пациентов с АГ на фоне лечения лосартаном и небивололом после 6 нед монотерапии [25, 100, 103, 117, 130].

Положительные «сосудистые» эффекты небиволола полезны в условиях нарушения гемодинамики у больных с АГ и ХСН, когда в связи с рефлекторной активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем в ответ на уменьшение сердечного выброса увеличивается ОПСС. Анализ данных, полученных в РКИ SENIORS, в которое были включены больные с ХСН в возрасте 70 лет и старше независимо от величины фракции выброса ЛЖ [34, 43, 82, 111, 137], позволил определить категорию пожилых больных, у которых небиволол значительно снижал смертность. Наибольшее снижение смертности при лечении небивололом отмечено в подгруппе больных моложе 75 лет и фракцией выброса ЛЖ $\leq 35\%$ — в среднем на 38%, что сравнимо с результатами исследований, в которых была продемонстрирована эффективность в улучшении отдаленного прогноза при ХСН карведилола, биспролола и метопролола-CR/XL.

В небольшом исследовании S. Nodari et al. [105] показали, что прием небиволола у больных с АГ и диастолической ХСН сопровождался более выраженным улучшением доплеровских показателей трансмитрального диастоли-

ческого кровотока и увеличением потребления кислорода на пике нагрузки по сравнению с ателололом.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [19, 51, 63] небиволол включен в список препаратов для лечения ХСН у пациентов старше 70 лет в целях снижения заболеваемости (числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН).

При назначении небиволола, как и других БАБ, безусловно, важно помнить о том, что эффективность лечения этими лекарственными средствами определяется не достижением целевых доз препаратов, а выраженностью блокады β -адренорецепторов (критерием которой является степень снижения ЧСС), что чувствительность к БАБ в популяции неодинакова, в связи с чем достаточная степень блокады β -адренорецепторов может быть достигнута у разных больных даже при использовании более низких по сравнению с целевыми доз препаратов, что было продемонстрировано в исследовании *MERIT-HF* [136]. Рекомендации по лечению стабильной стенокардии указывают на необходимость поддержания ЧСС в состоянии покоя в пределах 55–60 в 1 мин, а у больных с более выраженной стенокардией возможно снижение ЧСС до 50 в 1 мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не приводит к развитию атриовентрикулярной блокады [10, 24, 63, 72].

Небиволол имеет такие же противопоказания, как и другие БАБ (выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада выше 1-й степени, кардиогенный шок, декомпенсированная ХСН и тяжелые заболевания печени), однако благодаря разностороннему механизму действия, высокой степени β_1/β_2 -селективности D-изомера (321; для сравнения — 1 у пропранолола, 74 — метопролола, 103 — бисопролола, 1 — карведилола) препарат часто имеет преимущества в отношении безопасности и переносимости по сравнению с другими БАБ и, нередко, с антигипертензивными препаратами других классов [8, 17, 42, 91, 97].

По сравнению с антагонистами кальция или другими БАБ терапия небивололом позволяет добиться сопоставимого контроля АД при меньшей частоте побочных эффектов, в особенности у пожилых пациентов. В метаанализе 12 РКИ было показано, что терапия небивололом в дозе 5 мг давала возможность достичь лучших показателей ответа на лечение и нормализацию АД по сравнению с другими антигипертензивными препаратами и их комбинациями. При этом переносимость небиволола в данном метаанализе была сопоставима с плацебо и превосходила таковую лосартана, антагонистов кальция и других БАБ [103].

Немаловажное клиническое значение имеют выявленные в РКИ преимущества небиволола в отношении метаболического профиля, а именно: снижение уровня липидов сыворотки крови, повышение чувствительности к инсулину и отсутствие новых случаев развития СД 2-го типа при приеме этого препарата. Такие преимущества отмечаются и при его применении у пациентов с МС [13, 28, 31, 48].

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких более высокая селективность небиволола в отношении β_1 -адренорецепторов приводит к улучшению его переносимости [20].

Немаловажным фактом для врача, выбирающего БАБ для лечения, является доказанная позиция сохранения позитивных терапевтических эффектов небиволола

у курящих — ФР, широко распространенного среди наших пациентов [62].

Как штрих к портрету препарата, следует отметить, что селективность небиволола уменьшается при дозах более 10 мг и медленном типе метаболизма лекарственных средств [91].

Небиволол соответствует всем требованиям оптимального антигипертензивного средства: однократный прием дает возможность снижать уровень АД в течение суток, сохраняя нормальный циркадный ритм колебания АД. Суточная доза 5 мг позволяет достигнуть стойкого гипотензивного эффекта без развития эпизодов гипотонии благодаря оптимальному соотношению остаточного (конечного) эффекта (ОЭ) к наибольшему (пиковому) эффекту (НЭ), равному 90%. Считается, что при соотношении ОЭ/НЭ >60% препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом при приеме 1 раз в сутки. Применение небиволола 1 раз в сутки обеспечивает дозозависимый антигипертензивный эффект [27]. Гипотензивное действие развивается уже на 2-й неделе лечения, стабильно удерживаясь при длительном (12-месячном) лечении. Обострение АГ (синдром отмены) после прекращения приема небиволола не наблюдаются [129].

Важной особенностью препарата является низкий риск развития ортостатической артериальной гипотензии, которая может приводить к срывам механизмов мозговой ауторегуляции кровотока, вплоть до развития транзиторной ишемической атаки, особенно у больных с АГ пожилого возраста [4].

Безусловно, для выявления всех клинических возможностей небиволола, связанных с его нейрогуморальным, гемодинамическим потенциалом, необходимо дальнейшее проведение крупных проспективных РКИ и верификация успешного действия небиволола в клинических ситуациях, возникновение которых связывают с ДЭ.

В заключение хочется отметить, что рекомендации — за редким исключением — не выделяют каких-то отдельных препаратов внутри класса, вопрос выбора конкретного лекарственного средства остается исключительно за практическим врачом. При осуществлении такого выбора, видимо, не следует забывать, что анализируемый представитель группы БАБ небиволол, оказывая аналогичное другим традиционным представителям этой и других групп антигипертензивных препаратов влияние на АД, обладает рядом преимуществ в терапии пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска (в сочетании с ИБС, ХСН) и относительными противопоказаниями к БАБ в виде наличия коморбидных сосудистых патологий — ЗПА (в том числе у больных пожилого возраста с СД 2-го типа и дислипидемиями), ЭД; у женщин с КС-Х, у которых нарушена NO-зависимая эндотелиальная релаксация. Выбор наиболее подходящего препарата из группы БАБ в этих случаях за счет уменьшения количества и выраженности возможных побочных действий, удобства приема улучшит приверженность пациента к проводимой терапии, что положительно повлияет на качество жизни и прогноз.

Список литературы находится в редакции Небиволол 5 мг под торговым названием Небилонг (Micro Labs Limited, India) с 2007 года зарегистрирован в Украине и с успехом применяется для лечения пациентов с артериальной гипертензией.